

Intérêt de l'électrophysiologie dans le suivi d'une polyneuropathie dysimmune

J.M. LÉGER (*)

RÉSUMÉ : Le suivi électrophysiologique des neuropathies dys-immunitaires amène à envisager plusieurs types de situation différant selon le type de la neuropathie étudiée. Dans le syndrome de Guillain-Barré, les études ont montré la pertinence de l'examen précoce des latences distales (LD) motrices et des ondes tardives à la phase d'installation des paralysies, et de l'examen des vitesses de conduction motrice (VCM), des blocs de conduction (BC), des potentiels sensitifs et de l'apparition éventuelle de signes de dégénérescence axonale à la phase de plateau. Aucun de ces signes n'a de valeur prédictive pour la récupération clinique, à part la survenue de signes précoces de dégénérescence axonale, en règle de mauvais pronostic. Dans les polyradiculonévrites chroniques idiopathiques, le suivi va porter surtout sur l'étude de la conduction motrice : amélioration ou diminution des VCM, amélioration ou allongement des LD motrices, amélioration ou allongement/disparition des ondes tardives, sur l'apparition éventuelle de signes de dégénérescence axonale, de mauvais pronostic, et plus accessoirement sur l'amélioration ou la diminution d'amplitude/disparition des potentiels sensitifs. Dans les neuropathies motrices multifocales à BC persistants, le critère électrophysiologique majeur est l'amélioration ou l'aggravation des BC, associées à l'apparition éventuelle de nouveaux BC, et à la survenue de signes de dégénérescence axonale. Dans les polyneuropathies associées à une gammapathie monoclonale IgM de signification indéterminée avec activité anti-MAG, le suivi électrophysiologique va porter d'abord sur la mesure comparative des VCM et des LD motrices, ainsi que sur l'amélioration ou la diminution d'amplitude/disparition des potentiels sensitifs, et, le cas échéant, sur la survenue de signes de dégénérescence axonale.

Dans toutes ces neuropathies, il ne faut pas négliger le fait que les décisions thérapeutiques sont encore largement conditionnées par l'étude des scores cliniques dont les progrès en termes d'outils d'évaluation ont été déterminants au cours des dernières années, même s'ils ne font pas encore l'objet de consensus.

VALUE OF ELECTROPHYSIOLOGY IN THE FOLLOW-UP OF DYSIMMUNE POLYNEUROPATHIES

SUMMARY : Electrophysiological follow-up of dysimmune neuropathies leads to consider various situations depending on the type of neuropathy. In Guillain-Barré syndrome, studies have highlighted the usefulness of early measurements of distal motor latencies and late responses at onset of paralysis, and of motor conduction velocities (MCVs), conduction blocks, sensory nerve action potentials and possible signs of axonal degeneration at the plateau of symptoms. However, none of these signs are predictive of clinical recovery, except early appearance of axonal degeneration which often indicates poor prognosis. In chronic inflammatory idiopathic demyelinating polyneuropathies, the follow-up mostly relies on motor conduction studies: increase or slowing of MCVs, shortening or prolongation of distal motor latencies, improvement or lengthening/disappearance of late responses and, more ancillary, sensory nerve action potential changes. Signs of axonal degeneration can worsen the prognosis. In multiple motor neuropathies with persistent conduction blocks, the most relevant electrophysiological criterion is increase or reduction of conduction blocks, as well as occurrence of new blocks and signs of axonal degeneration. In neuropathies associated with IgM monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS) with anti-MAG antibodies, the electrophysiological follow-up mostly relies on the comparison between MCVs and distal motor latencies, as well as improvement or worsening of sensory nerve action potential amplitudes, and possible signs of axonal degeneration.

In all those neuropathies however, therapeutic choices remain largely dependent on clinical scores, which have become increasingly standardized in recent years, although scales used by different groups are not universally accepted.

KEY WORDS : *dysimmune polyneuropathies - CIDP - multifocal motor neuropathy - monoclonal gammopathy - electrophysiological studies*

Les polyneuropathies dysimmunitaires ont connu un regain d'actualité au cours des 15 dernières années en raison d'une meilleure compréhension de leurs mécanismes (même s'ils sont loin d'être élucidés), des progrès dans leur classification clinique et électrophysiologique, et surtout d'avancées thérapeutiques décisives grâce à l'apparition dans les années 90 des immunoglobulines polyvalentes intraveineuses (IgIV) et aux résultats des essais contrôlés randomisés (randomized controlled trials : RCT), conduits par des groupes Nord-Américains et Européens. Ces neuropathies sont rares, mais leur accessibilité aux traitements rend leur caractérisation indispensable (1, 2). On regroupe sous le terme de polyneuropathies dysimmuni-

taires une maladie aiguë, le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et des maladies chroniques : les polyradiculonévrites chroniques idiopathiques inflammatoires (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy : CIDP, terme que nous utiliserons dans cette revue en raison de son caractère universel), les Neuropathies Motrices Multifocales à Blocs de Conduction persistants (NMMBC), et les polyneuropathies associées à une gammapathie monoclonale (GM), dont la forme la plus fréquente est la polyneuropathie associée à une GM IgM possédant une activité contre la MAG (Myelin-Associated-Glycoprotein). Toutes ces neuropathies sont démyélinisantes, et la question de savoir s'il existe aussi des neuropathies dysimmunitaires de mécanisme axonal reste controversée. La problématique de l'intérêt de l'électrophysiologie dans le suivi d'une polyneuropathie dysimmune peut paraître icono-

(*) Groupe Neuropathies Périphériques Pitié-Salpêtrière (GNPS), Paris, tél. : +33 1 42160402, fax : +33 1 42160375.

claste, mais en réalité la plupart des protocoles utilisés dans les RCT ne comportent jamais de critère électrophysiologique comme critère principal, et parfois pas non plus comme critère secondaire, la priorité étant donnée à l'amélioration clinique objectivée sur des échelles plus ou moins sophistiquées, dont certaines commencent à être validées (3). Cette revue a pour objectif de recenser les études électrophysiologiques menées dans le suivi, avec ou sans traitement, des polyneuropathies dysimmunitaires, et de déterminer leur intérêt dans cette démarche.

SYNDROME DE GUILLAIN-BARRÉ (SGB)

SIGNES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES CARACTÉRISTIQUES

Dans le SGB, la démyélinisation des fibres nerveuses survient de façon aléatoire et les données expérimentales ont montré que le déficit moteur périphérique est la conséquence d'un bloc de conduction (BC) physiologique complet ou partiel. La présence de BC à l'examen électrophysiologique est corrélée avec la mise en évidence de lésions de démyélinisation lors de l'étude des fibres nerveuses dissociées (teasing) sur les biopsies neuro-musculaires (4). Les BC se traduisent sur le plan électrophysiologique par différents aspects : en cas de BC complet, le nerf est inexcitable au-dessus du BC ; en cas de BC partiel, l'aspect est soit celui d'une différence d'amplitude et de surface d'au moins 20 % dans les segments distaux et de 50 % dans les segments proximaux entre les réponses évoquées motrices de part et d'autre du BC, soit celui d'une dispersion temporelle (DT). La distribution des BC dans le SGB étant préférentiellement observée dans les segments distaux et proximaux des nerfs moteurs, les BC peuvent être difficiles ou impossibles à objectiver par les techniques de stimulation étagée et on accorde alors la même signification à un allongement des latences distales (LD) motrices ou des ondes F. L'allongement des LD motrices a d'autant plus de valeur qu'elle est asymétrique, d'un nerf moteur à l'autre ou d'un membre à l'autre. Dans certains cas, les ondes F, ne sont pas obtenues, ce qui peut être un critère significatif en faveur d'un SGB avec lésions très proximales, mais on sait aussi que les ondes F peuvent être difficiles ou impossibles à mesurer chez certains sujets, et donc leur absence n'a pas la même valeur que la mise en évidence de BC ou de l'allongement des LD motrices. Enfin la présence de BC multiples peut entraîner une diminution significative des vitesses de conduction motrice (VCM), qui a d'autant plus de valeur qu'elle ne s'accompagne pas d'une réduction massive de l'amplitude des

réponses évoquées motrices distales (secondaire à une perte axonale). Dans ce cas, la diminution des VCM traduit l'existence de ralentissements focaux sur les fibres nerveuses motrices. La fréquence respective de ces différentes anomalies est rapportée de façon contradictoire dans la littérature. Brown et Feasby (5) ont montré que dans les 2 premières semaines du SGB, il existait des aspects de BC typique ou de DT dans 74 % des cas, mais qu'un allongement des LD motrices et une diminution significative des VCM n'étaient relevés que respectivement dans 30 % et 13 % des cas. En revanche, Clouston *et al.* (6) ont étudié 266 nerfs moteurs dans les 19 premiers jours du SGB et observé qu'une diminution significative de l'amplitude de la réponse évoquée motrice distale avec un aspect de DT, généralement associée à un allongement de la LD motrice, était beaucoup plus fréquente que les aspects de BC typique. Enfin récemment Gordon et Wilbourn (7) ont souligné l'importance, dans la première semaine suivant le début de l'atteinte motrice, de l'absence du réflexe H, observée chez 30 (97 %) de leurs 31 patients. Cette anomalie est incontestablement plus fréquente dans cette série que celle des ondes F (84 %), la diminution d'amplitude des réponses évoquées motrices (71 %), l'allongement des LD motrices (65 %), la DT (58 %), la diminution des VCM (52 %) et la présence de BC (13 %). Si l'on additionne les différents critères électrophysiologiques d'anomalies de la conduction motrice, la sensibilité de l'examen électrophysiologique peut atteindre 100 % des cas de SGB. Il faut néanmoins savoir que ces anomalies peuvent être retardées, d'où la nécessité de répéter l'examen (voir infra).

En ce qui concerne les potentiels sensitifs (PS), les anomalies sont moins sensibles que celles des paramètres de conduction motrice. Ropper *et al.* (8) les ont trouvés normaux dans 37 % des cas de leur série au cours de la phase d'extension des paralysies, en raison de l'atteinte motrice prédominante et de la présence de blocs proximaux. En revanche, l'étude précédemment citée (7) a montré que 61 % des patients avaient une altération significative des PS aux membres supérieurs (diminution d'amplitude ou absence) ; en outre 48 % des patients avaient à la fois une anomalie d'un PS aux membres supérieurs et un PS normal sur le nerf sural. La discordance entre les anomalies des PS aux membres supérieurs et inférieurs est donc une donnée classique dans la SGB. Une autre étude (9) a constaté l'absence d'anomalies des PS parallèlement à l'absence de troubles sensitifs dans 16 % des cas : ces formes « motrices pures » étaient plus fréquentes dans les formes

axonales de SGB (rares : 3 % des cas), et plus souvent associées à la présence d'anticorps anti-GM1 de classe IgG et à la précession par une infection à *Campylobacter jejuni*.

L'électromyographie de détection objective habituellement un appauvrissement à l'effort dans les muscles parétiques avec des potentiels d'unité motrice d'amplitude, de durée et de morphologie normales. L'existence de fibrillation au repos est rare surtout à la phase précoce et s'inscrit, soit en faveur d'une forme axonale de SGB (voir plus loin), soit plus souvent en faveur d'une atteinte axonale secondaire précoce, de mauvais pronostic. Elle est souvent corrélée avec la diminution de l'amplitude des réponses évoquées motrices (10).

MODIFICATIONS DES SIGNES

ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES AU COURS DE L'ÉVOLUTION DU SGB

La fréquence et le type des anomalies électrophysiologiques varient selon le stade évolutif du SGB. Albers *et al.* (11) ont ainsi trouvé des critères strictement définis (3 des 4 critères portant sur la diminution des VCM, l'allongement des LD motrices, la présence de BC et/ou de DT, l'allongement des ondes F) chez 50 % des patients au cours des 2 premières semaines, 85 % des patients au cours de la troisième semaine et environ 2/3 des patients ensuite. Des anomalies de la conduction motrice étaient présentes chez 90 % des patients au cours des 2 premières semaines, alors que les PS étaient dans les limites de la normale chez la plupart des patients à cette phase précoce. D'après d'autres auteurs, la sensibilité de l'examen électrophysiologique est très proche de ces chiffres : 55 % (7), et de 60 % à 72 % (12), selon la date de l'examen par rapport au début des troubles.

De nombreux travaux ont essayé de corréler les anomalies électrophysiologiques avec le pronostic. L'étude menée dans l'essai nord-américain chez 210 patients traités par échanges plasmatiques (EP) versus placebo (13) a trouvé une distribution bimodale des anomalies constatées sur l'amplitude des réponses évoquées motrices distales : 20 % des patients avaient une amplitude inférieure à 20 % de la limite inférieure de la normale et 80 % avaient une amplitude au moins égale à 60 % de cette même limite inférieure de la normale. Le premier groupe de patients a eu une évolution clinique péjorative mais la signification d'une baisse d'amplitude distale n'est pas univoque, pouvant correspondre à un BC sévère ou à une perte axonale précoce. On admet que lorsque les nerfs sont inexcitables, cela signe une forme axonale (AMSAN : Acute

Motor Sensory Axonal Neuropathy) dont le pronostic est médiocre (9). En revanche, une diminution précoce de l'amplitude distale peut correspondre à des BC très distaux, et l'évolution peut alors être la même que dans les formes classiques (14). D'autres paramètres électrophysiologiques, tels qu'une diminution de l'amplitude des réponses évoquées motrices proximales ou une diminution sévère des VCM, paraissent aussi corrélés au pronostic (9).

Pour simplifier, on peut retenir que la phase précoce du SGB est caractérisée par la présence de BC multifocaux qui se traduisent rarement par des aspects typiques, et plus souvent par un allongement des LD motrices et/ou des ondes tardives, et que la phase de plateau est caractérisée par la diminution des VCM, l'altération des PS et l'apparition éventuelle de signes de dégénérescence axonale.

A plus long terme, les modifications électrophysiologiques enregistrées dans les premières semaines du SGB ne sont pas prédictives de la durée de récupération clinique et électrophysiologique : on peut observer un ralentissement progressif de la conduction motrice parallèlement à une bonne récupération motrice clinique, et les ondes F peuvent réapparaître en l'absence d'amélioration clinique (15). Enfin, des anomalies de la conduction motrice peuvent persister des années après la récupération clinique.

POLYRADICULONÉVRITES CHRONIQUES IDIOPATHIQUES (CIDP)

SIGNES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES CARACTÉRISTIQUES

Comme dans le SGB, les anomalies électrophysiologiques caractéristiques de CIDP concernent majoritairement les paramètres de conduction motrice : VCM tronculaires ou segmentaires, LD motrices, ondes F et présence de BC et/ou de DT (16). De nombreux critères ont été proposés pour établir formellement le diagnostic de CIDP. Les plus utilisés ont été ceux publiés en 1991 par un Comité Ad Hoc de l'American Academy of Neurology (17), mais si leur spécificité n'est pas discutable, leur sensibilité a été critiquée car ne permettant un diagnostic que dans 66 à 75 % des cas (18-21). Cela a conduit d'autres équipes à proposer de nouveaux critères prenant mieux en compte les BC et les aspects de DT (22-24). Avec ces nouveaux critères, en particulier les critères du groupe INCAT (Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment) (23), et plus récemment ceux de notre groupe (24), la sensibilité et la spécificité atteignent respectivement 90 % et 97 %.

Un autre paramètre plus sophistiqué est la mesure du TLI (Terminal Latency Index) (25), qui correspond pour un nerf moteur donné au rapport entre la vitesse de conduction très distale (entre le site de conduction distal et le muscle) et la vitesse de conduction tronculaire. Cet index permet donc de faire la différence entre une démyélinisation à prédominance distale, proximale ou homogène le long du tronc nerveux. Il a été reconnu comme très hétérogène dans les CIDP, ce qui permet de confirmer l'hétérogénéité de l'atteinte de la conduction motrice dans cette neuropathie (19).

Les PS sont altérés avec une perte d'amplitude dans environ 60 % des cas aux 4 membres (26). Comme dans le SGB, une altération des PS plus marquée aux membres supérieurs qu'aux membres inférieurs est très évocatrice de CIDP (27), et, en tout cas, radicalement différente de ce qui est observé dans les axonopathies longueur-dépendantes.

Enfin, il existe toujours une atteinte axonale secondaire, plus ou moins marquée, à l'origine de la présence de signes de dénervation active dans 20 % des cas (19). Les difficultés diagnostiques liées à cette atteinte axonale qui peut être prédominante sur les signes de démyélinisation dans les formes anciennes évoluées a donné un regain d'actualité à la pratique d'une biopsie nerveuse (28).

MODIFICATION DES SIGNES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES AU COURS DE L'ÉVOLUTION DES CIDP

Paradoxalement, il existe un très petit nombre de données dans la littérature sur l'évolution des signes électrophysiologiques dans les CIDP, en dehors de celles concernant l'atteinte axonale secondaire, rapportées plus avant, et qui peut concerner jusqu'à 75 % des cas (29,30). Encore faut-il nuancer ces chiffres, s'agissant de séries anciennes où les patients ne faisaient sans doute pas l'objet de traitements systématiques. Une étude (31) confirmant la fréquence des anomalies des ondes F dans le SGB et les CIDP, ne montre pas de corrélation entre la sévérité de l'atteinte proximale et l'évolution clinique. L'étude au long cours de Simmons *et al.* (32) comparant 69 patients atteints de CIDP à 25 patients atteints de polyradiculonévrite chronique associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (Monoclonal Gammopathy of Unknown Significance : MGUS) fait état d'un moins bon pronostic pour les CIDP, mais cette donnée ne repose que sur des scores cliniques. L'étude précédemment citée (19) comparant 64 patients atteints de CIDP et 29 patients atteints de polyradiculoné-

vrite chronique associée à une MGUS IgM ayant une activité anti-MAG, montre que dans le premier groupe, un meilleur pronostic paraît lié à l'existence de BC et à la présence des critères du Comité Ad Hoc de l'AAN publiés en 1991 (17). Enfin une étude récente (33), comparant 2 groupes de patients, l'un avec une CIDP et l'autre avec une polyradiculonévrite chronique à prédominance distale (Distal Acquired Demyelinating Symmetric neuropathy : DADS), majoritairement associée à la présence d'une MGUS IgM avec activité anti-MAG, montre une meilleure réponse aux traitements immunomodulateurs dans le premier groupe, mais ne comporte pas de suivi électrophysiologique.

Finalement, les seules données de la littérature concernant un suivi électrophysiologique dans les CIDP concernent des protocoles thérapeutiques (tableau I), mais dont il faut noter 1) que les paramètres étudiés sont très différents d'une étude à l'autre, 2) que la période de suivi est brève, de l'ordre de quelques semaines à quelques mois, 3) qu'il ne s'agit jamais d'un critère principal d'évaluation de l'étude (34,35). Dans les 2 RCT conduits par l'équipe d'Angelika Hahn, comparant l'efficacité respectivement des EP (36), et des IgIV (37) à un placebo, en double insu avec *cross-over*, les paramètres moteurs utilisés sont une moyenne des VCM tronculaires, des LD motrices et de l'amplitude des réponses évoquées motrices distales et proximales, mesurées sur les nerfs médian, ulnaire, péronier et tibial d'un seul côté (le droit). Les résultats montrent une amélioration significative des 4 paramètres dans le groupe EP dans le premier essai, et de 2 d'entre eux dans le groupe IgIV, dans le deuxième essai. En revanche, il n'y a aucun détail sur les résultats, avant et après traitement, concernant les PS et l'EMG de détection.

Dans les RCT conduits par l'équipe de Dyck comparant les EP respectivement à un placebo (38) et aux IgIV (39), ces auteurs ont observé une amélioration, dans les groupes traités par les produits actifs, de la moyenne des amplitudes des réponses évoquées motrices mesurées respectivement sur les nerfs ulnaire et péronier (38), et sur les nerfs médian, ulnaire et péronier (39), mais non significative dans ce dernier essai entre EP et IgIV. Il en est de même pour le seul RCT conduit avec la corticothérapie par voie orale (40), qui montre une amélioration significative des VCM mesurées sur les nerfs médian et péronier, et de la moyenne des amplitudes motrices mesurées sur le nerf médian, dans le groupe traité par prednisone.

Dans les RCT conduits par l'équipe de Hughes, l'un comparant l'efficacité des IgIV à

TABLEAU I – CRITÈRES ÉLECTRONEUROMYOGRAPHIQUES
DANS LES ESSAIS PUBLIÉS DANS LES CIDP

Essai	Année	Produits	Durée	Vitesse de conduction motrice	Amplitude des PEM	Latence distale	Ondes F ou conduction proximale	Bloc de conduction	Potentiels sensitifs	EMG de détection
Dyck (RCT)	1982	Prednisolone vs placebo	3 mois	Médian* Péronier*	Médian*	+	0	0	0	0
Dyck (RCT)	1986	EP vs placebo	3 semaines	◆	◆	+	◆	0	0	0
Dyck (RCT)	1994	EP vs Ig IV	6 semaines	0	◆	0	0	0	+	0
Hahn (RCT)	1996	EP vs placebo	3 mois	◆	◆	◆	+	0	+	+
Hahn (RCT)	1996	Ig IV vs placebo	8 semaines	◆	◆	+	+	0	+	+
Gorson	1998	IF-α2a	6 semaines	+	+	+	0	0	+	0
Hadden (RCT)	1999	IF bêta 1a vs placebo	6 mois	Médians droit+gauche	+	+	+	0	0	0
Mendell (RCT)	2001	Ig IV vs placebo	1 mois	Péronier*	Tibial*	Ulnaire*	0	0	0	0
Hughes (RCT)	2001	Ig IV vs prednisolone	12 semaines	Médian et ulnaire droits	+	0	+	0	0	0
Vallat	2003	IF bêta 1a	6 mois	+	◆	+	+	0	+	+

CIDP = CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY ; EP = ÉCHANGES PLASMATIQUES ; IF = INTERFÉRON ; Ig IV = IMMUNOGLOBULINES POLYVALENTES INTRAVEINEUSES ;
PEM = POTENTIEL ÉVOQUÉ MOTEUR ; RCT = RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL ; * = CRITÈRES AMÉLIORÉS DE FAÇON SIGNIFICATIVE ;
◆ = CRITÈRES AMÉLIORÉS DE FAÇON SIGNIFICATIVE ; + = CRITÈRES UTILISÉS MAIS NON AMÉLIORÉS DE FAÇON SIGNIFICATIVE ; 0 = CRITÈRES NON UTILISÉS

celle d'une corticothérapie par voie orale (23), et l'autre celle du bêta-1a interféron à un placebo (41), les seules mesures concernent la conduction motrice des nerfs médian et ulnaire d'un seul côté, et ne montrent pas de différence significative. Dans l'essai de Mendell *et al.* (42), les résultats font apparaître une amélioration significative de la LD motrice du nerf ulnaire, de l'amplitude de la réponse évoquée motrice distale sur le nerf tibial et de la VCM du nerf SPE dans le groupe traité par IgIV, par rapport au placebo. Dans l'étude pilote conduite par Gorson *et al.* (43) avec l'interféron-alpha 2a, ces auteurs mesurent la conduction motrice sur 4 nerfs et la conduction sensitive sur 3 nerfs, mais n'observent pas de différence significative après traitement pendant 6 semaines.

Enfin récemment Vallat *et al.* (44) ont publié un essai de phase 2 avec l'interféron bêta-1a pendant 6 mois, et mesuré la conduction motrice sur 4 nerfs et la conduction sensitive sur 4 nerfs. Ils ont observé un gain significatif de l'amplitude des réponses évoquées motrices pour les nerfs médian, cubital et SPI, modifications non corrélées avec l'amélioration clinique.

Si l'on tente une synthèse de ces données disparates, mais relevées de façon rigoureuse dans le cadre de protocoles thérapeutiques prospectifs, on observe que l'amélioration la plus souvent constatée est celle de l'amplitude des réponses évoquées motrices, mais sans que l'on puisse parler pour autant d'amélioration des BC.

En résumé, le suivi électrophysiologique dans les CIDP traitées ou non, va porter, en premier lieu, sur la mesure de la conduction motrice, en recherchant une amélioration ou une aggravation des VCM, des LD motrices, des ondes F, l'aggravation ou au contraire la régression des BC (sans oublier l'apparition de nouveaux BC), et, secondairement, sur l'apparition de signes EMG témoignant d'une atteinte axonale secondaire. La mesure comparative des PS semble plus aléatoire, sauf dans les formes à prédominance sensitive, voire les exceptionnelles formes sensibles pures, où ce paramètre est le seul utilisable.

UN CAS PARTICULIER :

LE SYNDROME DE LEWIS ET SUMNER

Peu d'études ont été consacrées au suivi électrophysiologique de la forme asymétrique de CIDP rapportée en 1982 par Lewis *et al.* (45), et connue sous le nom de syndrome de Lewis et Sumner. Cette forme est caractérisée sur le plan électrophysiologique par la présence de BC persistant des mois, voire des années. Une étude récente (46) montre que, pendant un suivi de 4 ans en moyenne, la moitié des patients gardent une distribution multi-tronculaire de l'atteinte

sensitivo-motrice, et que l'autre moitié a une extension de l'atteinte aux 4 membres.

NEUROPATHIES MOTRICES MULTIFOCALES À BLOCS DE CONDUCTION PERSISTANTS (NMMBC)

SIGNES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES

CARACTÉRISTIQUES

Rapportée pour la première fois en 1986 (47), la NMMBC est définie par l'existence de BC siègeant exclusivement sur les nerfs moteurs, et plus accessoirement par la présence d'anticorps anti-GM1 de classe IgM dans 30 à 40 % des cas (48). D'autres signes électrophysiologiques ont été rapportés (49,50), les uns communs aux CIDP et aux NMMBC (diminution des VCM, allongement des LD motrices, allongement des ondes F) mais généralement moins marqués, et les autres plus spécifiques (présence d'ondes « intermédiaires » en détection motrice, et présence de signes de dénervation active à l'EMG de détection au repos, et de potentiels de grande amplitude à l'EMG à l'effort). Les PS sont normaux.

Plusieurs propositions de critères diagnostiques de consensus concernant les signes cliniques mais aussi électrophysiologiques (51,52), ont récemment été rapportées.

MODIFICATION DES SIGNES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES AU COURS DE L'ÉVOLUTION DES NMMBC

Plusieurs études rétrospectives ont été publiées qui permettent d'avoir une idée de l'évolution de la NMMBC. L'étude de la Mayo Clinic (53) porte sur 46 patients et ne comporte qu'une appréciation clinique : une amélioration spontanée ou un décès n'ont pas été observés dans la quasi-totalité des cas (94 %). Chez 18 patients suivis régulièrement pendant une moyenne de 2,3 ans, le score moteur moyen s'est aggravé de 1,3 points, contre 4,2 par an pendant la période évaluée rétrospectivement entre le début des symptômes et le diagnostic. Si l'on rapporte l'évolution aux traitements, une autre étude personnelle, non encore publiée chez 43 patients (54), montre qu'1/3 des patients a eu une rémission prolongée (> 1 an) grâce aux IgIV prescrites mensuellement pendant 6 à 18 mois, la moitié a une stabilisation du déficit moteur à la condition de répéter indéfiniment les IgIV (dont la moitié ont reçu aussi un traitement immunosuppresseur en raison de la dépendance étroite aux IgIV), et le reliquat a échappé à tout traitement, soit d'emblée soit après une première réponse favorable aux IgIV.

Les études de suivi électrophysiologique publiées dans la littérature concernent d'abord les RCT à court terme avec les IgIV (55, 56).

Dans la première étude (55), il est noté une amélioration significative de la conduction motrice dans le groupe IgIV, avec disparition des BC chez 5 patients sur 8. En revanche dans la deuxième étude (56), nous n'avons pas observé d'amélioration significative des BC dans le groupe traité par IgIV par rapport au groupe placebo.

Sur le long terme, le groupe de Rotterdam (57) a relevé les facteurs prédictifs suivants de bonne réponse aux IgIV : un âge de début plus faible, un plus faible nombre de nerfs moteurs touchés, un taux de CPK inférieur à 180 U/L, des BC définis et un taux d'anticorps anti-GM1 plus élevé. La même équipe (58) a étudié les modifications cliniques et électrophysiologiques chez 11 patients nécessitant des perfusions régulières d'IgIV et suivis pendant 4 à 8 ans : la force motrice est meilleure lors de la dernière évaluation qu'avant traitement, même si l'on observe une légère détérioration par rapport au bénéfice enregistré après la toute première perfusion d'IgIV. Les BC ont disparu sur 6 nerfs moteurs, mais pendant la même période 8 nouveaux BC sont apparus sur des segments nerveux différents. Des modifications cliniques et électrophysiologiques indiquant une amélioration (remyélinisation ou réinnervation) ont été observées dans 13 nerfs, tandis que des modifications indiquant une aggravation (démyélinisation ou perte axonale) ont été observées dans 14 nerfs. Enfin, l'amélioration électrophysiologique est significativement associée à la présence de BC avant traitement. Dans une autre étude (59), les mêmes auteurs ont repris l'ensemble de leur cohorte, avec un suivi évolutif de 6 mois à 34 ans : 30 patients sur 34 ont répondu aux IgIV, et au long cours, le déficit moteur et l'incapacité fonctionnelle se sont majorés progressivement, ce d'autant plus que le nombre de BC était plus élevé, lui-même corrélé significativement avec la durée de l'évolution (> 10 ans).

En résumé, le suivi électrophysiologique dans les NMMBC est dominé par la recherche de l'amélioration/l'aggravation des BC et par la détection de nouveaux BC, qui témoignent de la poursuite ou non de la persistance du processus dysimmunitaire, lequel semble chronique et relativement peu influencé par le traitement, en particulier par les IgIV.

POLYNEUROPATHIES ASSOCIÉES À UNE GAMMAPATHIE MONOCLONALE (GM)

SIGNES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES CARACTÉRISTIQUES

Envisager la question des polyneuropathies associées à une GM amène à distinguer les poly-

neuropathies associées à une GM IgG ou IgA, dont le profil électrophysiologique est hétérogène, soit axonopathie, soit myélinopathie en fait similaire aux CIDP (60), et les polyneuropathies associées à une GM de signification indéterminée MGUS IgM avec activité anti-MAG, les plus nombreuses et celles pour lesquelles un lien entre la GM et la neuropathie a été démontré (61). Dans ces dernières, il existe une diminution parfois importante des VCM, avec allongement disproportionné des LD motrices (25,62), ainsi que des ondes F, et une altération précoce des PS d'abord aux membres inférieurs, puis aux membres supérieurs.

MODIFICATION DES SIGNES

ÉLECTROPHYSIOLOGIQUES AU COURS DE L'ÉVOLUTION DES POLYNEUROPATHIES ASSOCIÉES À UNE MGUS IgM AVEC ACTIVITÉ ANTI-MAG

L'évolution de ces polyneuropathies tient moins au risque lié à la GM (63) qui est faible (12 % évoluent vers un syndrome lymphoprolifératif caractérisé à 10 ans, 25 % à 20 ans et 30 % à 25 ans), qu'au risque lié aux traitements immunosuppresseurs, qui est majeur dans la série rétrospective de 25 cas rapportés par Nobile-Orazio *et al.* (64). L'étude princeps de Smith (65) montre clairement une aggravation lentement progressive, corrélée avec l'évolution, des VCM et de l'amplitude des PS, chez la majorité des patients, d'autres paraissant se stabiliser après quelques années.

Le suivi des paramètres électrophysiologiques a surtout été étudié dans les protocoles thérapeutiques, que ce soit avec le chlorambucil (66), la fludarabine (67), ou plus récemment le rituximab, un anticorps monoclonal anti-CD20 (68). Les résultats montrent habituellement une amélioration significative des VCM (66-68), plus rarement de l'amplitude des PS (67).

En résumé, le suivi électrophysiologique des polyneuropathies associées à une MGUS IgM avec activité anti-MAG s'effectue surtout sur la mesure des VCM aux membres inférieurs, puis aux membres supérieurs quand les nerfs deviennent inexcitables aux membres inférieurs, sur l'amplitude des PS (mais qui sont en règle non mesurables après plusieurs années d'évolution), et sur la survenue de signes de dégénérescence axonale secondaire (apparition de fibrillation au repos à l'EMG de détection), qui coïncident souvent avec l'apparition d'un déficit moteur distal des membres inférieurs puis supérieurs.

BIBLIOGRAPHIE

1. Léger JM, Chassande B. — Traitement des neuropathies périphériques dysimmunitaires chroniques. *Ann Med Interne*, 2000, **151**, suppl 1, 1S19-1S23.
2. Van Doorn PA, Garssen MPJ. — Treatment of immune neuropathies. *Curr Opin Neurol*, 2002, **15**, 623-631.
3. Merkies IS, Schmitz PI, Van der Méché FG, et al. — Clinimetric evaluation of a new overall disability scale in immune mediated polyneuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, **72**, 596-601.
4. Feasby TE, Brown WF, Gilbert JJ, et al. — The pathological basis of a conduction block in human neuropathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1985, **48**, 239-244.
5. Brown WF, Feasby TE. — Conduction block and denervation in Guillain-Barre polyneuropathy. *Brain*, 1984, **107**, 219-239.
6. Clouston PD, Kiers L, Zuniga, et al. — Quantitative analysis of the compound muscle action potential in early acute inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, **93**, 245-254.
7. Gordon PH, Wilbourn AJ. — Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol*, 2001, **58**, 913-917.
8. Ropper AH, Wijdicks EFM, Shahani BT. — Electrodiagnostic abnormalities in 113 consecutive patients with Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol*, 1990, **47**, 881-887.
9. Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, et al. — Electrophysiological classification of Guillain-Barre syndrome : clinical associations and outcome. *Ann Neurol*, 1998, **44**, 780-788.
10. Albers JW, Donofrio PD, McGonagle TK. — Sequential electrodiagnostic abnormalities in acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*, 1985, **8**, 528-539.
11. Albers JW, Kelly JJ. — Acquired inflammatory demyelinating polyneuropathies : clinical and electrodiagnostic features. *Muscle Nerve*, 1989, **12**, 435-451.
12. Meulstee J, Van der Méché FGA and the Dutch Guillain-Barre Study Group. — Electrodiagnostic criteria for polyneuropathy and demyelination : application in 135 patients with Guillain-Barre syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, **59**, 482-486.
13. Cornblath DR, Mellits DE, Griffin JW, et al. — Motor conduction studies in Guillain-Barre syndrome : description and prognostic value. *Ann Neurol*, 1988, **23**, 354-359.
14. Triggs WJ, Cros D, Gominak SC, et al. — Motor nerve inexcitability in Guillain-Barre syndrome. The spectrum of distal conduction block and axonal degeneration. *Brain*, 1992, **115**, 1291-1302.
15. McLeod JG, Walsh JC, Prineas JW, et al. — Acute idiopathic polyneuritis. A clinical and electrophysiological follow-up study. *J Neurol Sci*, 1976, **27**, 145-162.
16. Maisonobe T, Léger JM. — Polyradiculonévrites chroniques. *Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Neurologie*, 17-095-A-30, 1-8.
17. Ad Hoc Subcommittee of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. — Research criteria for the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*, 1991, **41**, 617-618.
18. Bromberg MB. — Comparison of electrodiagnostic criteria for primary demyelination in chronic polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 1991, **14**, 968-976.
19. Maisonobe T, Chassande B, Vêrin M, et al. — Chronic dysimmune demyelinating polyneuropathy : a clinical, electrophysiological study of 93 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1996, **61**, 36-42.
20. Briani C, Brannagan TH III, Trojaborg W, et al. — Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neuromusc Disord*, 1996, **6**, 311-325.
21. Trojaborg W. — Acute and chronic neuropathies : new aspects of Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : an overview and an update. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, **107**, 303-316.
22. Franssen H, Vermeulen M, Jennekens FGI. — Chronic inflammatory demyelinating neuropathies. In : Emery AEH (Ed). *Diagnostic criteria for neuromuscular disorders*, 2nd ed. Royal Society of Medicine Press : London, 1997, 53-59.
23. Hughes R, Bensa S, Willison H, et al. — Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*, 2001, **50**, 195-201.
24. Nicolas G, Maisonobe T, Le Forestier N, et al. — Proposed revised electrophysiological criteria for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve*, 2002, **25**, 26-30.
25. Kaku DA, England JD, Sumner AJ. — Distal accentuation of conduction slowing in polyneuropathy associated with antibodies to myelin-associated-glycoprotein and sulphated glucuronyl paragloboside. *Brain*, 1994, **117**, 941-947.
26. Steck AJ, Kuntzer T. — Polyradiculonévrites inflammatoires chroniques. In : Bouche P, Vallat JM (Eds). *Neuropathies périphériques : polyneuropathies et mononeuropathies multiples*. Doin. Paris, 1992, 504-538.
27. Bromberg MB, Albers JW. — Pattern of sensory nerve conduction abnormalities in demyelinating and axonal nerve disorders. *Muscle Nerve*, 1993, **16**, 262-266.
28. Vallat JM, Tabaraud F, Magy L, et al. — Diagnostic value of nerve biopsy for atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy : evaluation of 8 cases. *Muscle Nerve*, 2003, **27**, 478-485.
29. Oh SJ. — Subacute demyelinating polyneuropathy responding to corticosteroid treatment. *Arch Neurol*, 1978, **35**, 509-516.
30. Barohn RJ, Kissel JT, Warnolts JR, et al. — Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Arch Neurol*, 1989, **46**, 878-884.
31. Kiers L, Clouston P, Zuniga G, et al. — Quantitative studies of F responses in Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1994, **93**, 255-264.
32. Simmons Z, Albers JW, Bromberg MB, et al. — Long-term follow-up of patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, without and with monoclonal gammopathy. *Brain*, 1995, **118**, 359-368.
33. Katz JS, Saperstein DS, Gronseth G, et al. — Distal acquired demyelinating symmetric neuropathy. *Neurology*, 2000, **54**, 615-620.
34. Hughes RAC. — Systemic review of treatment for chronic inflammatory demyelinating neuropathy. *Rev Neurol*, 2002, **158**, 12, 6S35-6S40.

35. Ropper AH. — Current treatments for CIDP. *Neurology*, 2003, **60** (Suppl 3), S16-S22.
36. Hahn AF, Bolton CF, Pillay N, et al. — Plasma-exchange therapy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, sham-controlled, cross-over study. *Brain*, 1996, **119**, 1055-1066.
37. Hahn AF, Bolton CF, Zochdone D, et al. — Intravenous immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Brain*, 1996, **119**, 1067-1077.
38. Dyck PJ, Daube J, O'Brien PC, et al. — Plasma exchange in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *N Engl J Med*, 1986, **314**, 461-465.
39. Dyck PJ, Litchy WJ, Kratz KM, et al. — A plasma exchange versus immune globulin infusion trial in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Ann Neurol*, 1994, **36**, 838-845.
40. Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, et al. — Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol*, 1982, **11**, 136-141.
41. Hadden RDM, Sharrack B, Bensa S, et al. — Randomized trial of interferon bêta-1a in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*, 1999, **53**, 57-71.
42. Mendell JR, Barohn RJ, Freimer ML, et al. — Randomized controlled trial of IgIV in untreated chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurology*, 2001, **56**, 445-449.
43. Gorson KC, Ropper AH, Clark BD, et al. — Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with interferon-alpha 2a. *Neurology*, 1998, **50**, 84-87.
44. Vallat JM, Hahn AF, Léger JM, et al. — Interferon bêta-1a as an investigational treatment for CIDP. *Neurology*, 2003 ; **60** (Suppl 3), S23-S28.
45. Lewis RA, Sumner AJ, Brown MJ, et al. — Multifocal demyelinating neuropathy with persistent conduction block. *Neurology*, 1982, **32**, 958-964.
46. Viala K, Renié L, Maissonobe T, et al. — Follow-up study and response to treatment in 23 patients with Lewis-Sumner syndrome. *Brain*, 2004, submitted.
47. Roth G, Magistris MR, Ochsner F. — Motor neuropathy with proximal multifocal persistent block, fasciculations and myokymia. Evolution to tetraplegia. *Eur Neurol*, 1986, **25**, 416-423.
48. Nobile-Orazio E. — Multifocal motor neuropathy. *J Neuroimmunol*, 2001, **115**, 4-18.
49. Bouche P, Moulounguet A, Ben Younes-Chennoufi A, et al. — Multifocal motor neuropathy associated with conduction block : a study of 24 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, **59**, 38-44.
50. Le Forestier N, Chassande B, Moulounguet A, et al. — Neuropathies motrices multifocales avec blocs de conduction : 39 cas. *Rev Neurol*, 1997, **153**, 579-586.
51. ENMC International Workshop. — Multifocal motor neuropathy. 14-15 april 2000, Hilversum, the Netherlands. *Neuromusc Disord*, 2001, **11**, 309-314.
52. Olney RK, Lewis RA, Putnam TD, et al. — Consensus criteria for the diagnosis of multifocal motor neuropathy. *Muscle Nerve*, 2003, **27**, 117-121.
53. Taylor BV, Wright RA, Harper CM, et al. — Natural history of 46 patients with multifocal motor neuropathy with conduction block. *Neurology*, 2000, **23**, 900-908.
54. Léger JM, Gruwez B, Chassande B, et al. — Long-term treatment of multifocal motor neuropathy with persistent conduction blocks : a retrospective study of 43 cases. *Neurology*, 2000, **54** (suppl 3) : A213.
55. Federico P, Zochodne DW, Hahn AF, et al. — Multifocal motor neuropathy improved by IgIV. Randomized, double-blind, placebo-controlled, study. *Neurology*, 2000, **55**, 1256-1262.
56. Léger JM, Chassande B, Musset L, et al. — Intravenous immunoglobulin in the treatment of multifocal motor neuropathy with persistent conduction blocks : a randomized, double-blind, placebo-controlled study of 19 patients. *Brain*, 2001, **124**, 145-153.
57. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke HJ, et al. — Multifocal motor neuropathy : diagnostic criteria that predict the response to immunoglobulin treatment. *Ann Neurol*, 2000, **48**, 919-926.
58. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Wokke HJ, et al. — Multifocal motor neuropathy : long-term clinical and electrophysiological assessment of intravenous immunoglobulin maintenance treatment. *Brain*, 2002, **125**, 1875-1886.
59. Van den Berg-Vos RM, Franssen H, Visser J, et al. — Disease severity in multifocal motor neuropathy and its association with the response to immunoglobulin treatment. *J Neurol*, 2002, **249**, 330-336.
60. Magy L, Chassande B, Maissonobe T, et al. — Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy : a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *Eur J Neurol*, 2003, **10**, 677-685.
61. Nobile-Orazio E, Carpo M. — Neuropathy and monoclonal gammopathy. *Curr Opin Neurol*, 2001, **14**, 615-620.
62. Chassande B, Léger JM, Ben Younes-Chennoufi A, et al. — Peripheral neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy : correlations between M-protein antibody activity and clinical/electrophysiological features in 40 cases. *Muscle Nerve*, 1998, **21**, 55-62.
63. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. — A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*, 2002, **346**, 564-569.
64. Nobile-Orazio E, Meucci N, Baldini L, et al. — Long-term treatment of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain*, 2000, **123**, 710-717.
65. Smith IS. — The natural history of chronic demyelinating neuropathy associated with benign IgM paraproteinaemia. A clinical and neurophysiological study. *Brain*, 1994, **117**, 949-957.
66. Oksenhendler E, Chevret S, Léger JM, et al. — Plasma exchange and chlorambucil in polyneuropathy associated with monoclonal IgM gammopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, **59**, 243-247.
67. Wilson HC, Lunn MPT, Schey S, et al. — Successful treatment of IgM paraproteinaemic neuropathy with fludarabine. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, **66**, 575-580.
68. Renaud S, Gregor M, Fuhr P et al. — Rituximab in the treatment of anti-MAG associated polyneuropathy. *Muscle Nerve*, 2003, **27**, 611-615.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Docteur J.M.Léger, Fédération de Neurologie Mazarin, Groupe Hôpital de la Salpêtrière, 47 Boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13. E-mail : jean-marc.leger@psl.ap-hop-paris.fr